

Über den Einfluß parenteral
verabreichter Vitamin A-Gaben auf den
Desoxyribonukleinsäure-
und Ribonukleinsäuregehalt in
verschiedenen Organen der Albinoratte

Otto Jäger

Aus dem Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. Johannes Brüggemann

ÜBER DEN EINFLUSS PARENTERAL VERABREICHTER VITAMIN
A -GABEN AUF DEN DESOXYRIBONUKLEINSÄURE - UND
RIBONUKLEINSÄUREGEHALT IN VERSCHIEDENEN ORGANEN
DER ALBINORATTE

Inaugural -Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Otto Jäger, Tierarzt
Waldshut/Hochrhein



München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Zipf

Referent: Professor Dr. Dr. Johannes Brüggemann

Tag der Promotion: 27. Februar 1959

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur und Schrifttum	2
III. Eigene Untersuchungen	6
1.) Prinzip der eigenen Untersuchungen	6
2.) Versuchsanstellung	6
3.) Aufarbeitung der Organe	6
4.) Chemische Bestimmung von Desoxy- und Ribonukleinsäure	7
A) Reagentien	7
B) Aufstellung der Eichkurven	8
C) Abwandlung der ursprünglichen Methode	9
D) Vorversuche für die eventuelle Rationalisierung des Aufarbeitungsverfahrens	9
5.) Ergebnisse	11
IV. Besprechung der Ergebnisse	24
V. Zusammenfassung	27
VI. Literaturverzeichnis	28
VII. Lebenslauf	30



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

Viele Tatsachen weisen darauf hin, daß den Nukleoproteiden im Zellkern und im Zytoplasma eine zentrale Funktion nicht nur für die Teilungsvorgänge der Zelle, sondern auch für deren Stoffwechsel zuzuschreiben ist. Dies legt die Vermutung nahe, daß Vorgänge, die den physiologischen Stoffumsatz einer Zelle verändern, ihre meßbaren Spuren an den Nukleoproteiden hinterlassen.

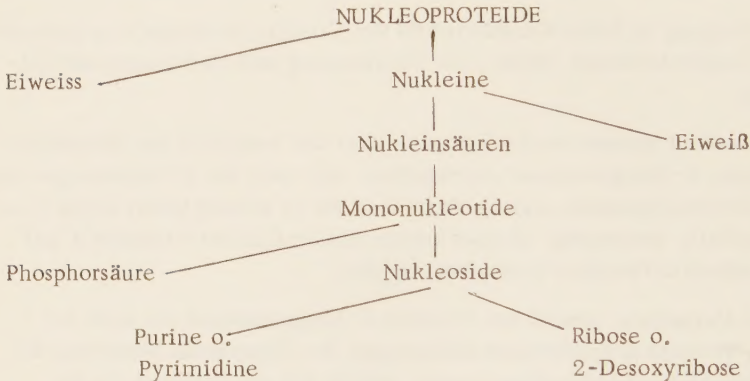
Ein solcher Vorgang ist beim Krankheitsbild des Vitamin A-Mangels zu beobachten, das in fortgeschrittenen Fällen eine Entwässerung und Verhornung der Epithelien zeigt.

Im hiesigen Institut wurden bereits Versuche über das Verhalten der Nukleinsäuren im Vitamin A-Mangelzustand durchgeführt und auch die Veränderungen der Nukleinsäurekonzentrationen verschiedener Gewebe in Abhängigkeit hoher Vitamin A-Blutgehalte untersucht. Hierbei konnte ein Einfluß des Vitamins A auf den Nukleinsäurestoffwechsel beobachtet werden.

Da in beiden Versuchen, sowohl bei Vitamin A-Mangelzustand als auch bei intravenösen Vitamin A-Injektionen Belastungen des Organismus bestehen, die außerhalb physiologischer Bereiche liegen, erhielt ich von Professor Dr. Dr. Johannes Brügge mann den Auftrag, das Verhalten der Nukleinsäure normal ernährter Ratten nach einer einmaligen Vitamin A-Gabe zu studieren.

L I T E R A T U R U N D S C H R I F T T U M

Die Nukleoproteide sind hochmolekulare Eiweißkörper, die in den Zellkernen, den Mitochondrien und den Mikrosomen, jedoch auch im Zytoplasma lokalisiert sind. Sie haben nach einer Übersicht von Todd (1) auf Grund der heutigen Vorstellungen folgenden Aufbau:



Besteht der Kohlehydratanteil aus 2-Desoxyribose, dann handelt es sich um eine Desoxyribonukleinsäure, besteht er aus Ribose, dann um eine Ribonukleinsäure. Im Folgenden werden hierfür die Abkürzungen DNS und RNS verwendet. Näheres über die Struktur der Nukleinsäuren findet sich bei Garbe (2).

Zur Erklärung der physiologischen Bedeutung der Nukleinsäuren seien im Folgenden einige Beobachtungen angeführt:

Der Gehalt einer ruhenden, nicht in Teilung befindlichen Gewebszelle an DNS ist konstant und nimmt für jede Tierart eine charakteristische Höhe an, wie sich in Versuchen von Vendrely (3) zeigte.

Nach Rocks (4) soll im Zellkern zur Zeit der Mitose eine vermehrte DNS-Synthese stattfinden, die nach vollzogener Teilung zur Verdoppelung der DNS führt. DNS und RNS sind durch geeignete Farbreaktionen in histologischen Gewebsschnitten nachweisbar. Da sich durch spezifische Nukleasen entweder DNS oder RNS aus der Zelle entfernen lassen, kann man die lokale Verteilung der jeweils zurückbleibenden Nukleinsäure in der Zelle studieren. Mittels dieser Methode haben Mirsky und Ris (6) festgestellt, daß DNS nur im Zellkern, RNS vorwiegend im Zellplasma, in Spuren jedoch auch im Zellkern, auftreten können.

Die Basophilie der weißen Blutkörperchen, die man an jungen neutrophilen Leukozyten beobachtet, ist ebenfalls durch Nukleoproteide bedingt und wiederum ein Ausdruck für die rege Eiweißsynthese. Die Basophilie ist nicht mehr nachzuweisen, wenn die Zellen vor der Färbung mit Nuklease behandelt werden, wie Davidson, Lesslie und White (7) zeigten. Zwischen DNS und RNS werden Stoffwechselbeziehungen vermutet, die jedoch noch nicht ganz geklärt sind. Vendrely (3) hält das Vorhandensein der RNS zur Abwicklung der Proteinsynthese für unerlässlich. Rich und Watson (8) halten es für möglich, daß DNS nur indirekt die Synthese von spezifischen Proteinen "kontrolliert". Gegen eine direkte Kontrolle führen sie die folgenden Einwände an:

- a) Zwischen DNS-Molekül und den Bausteinen des Organeiwisses besteht hinsichtlich ihrer Struktur keine offensichtliche Beziehung.
- b) Die Proteinsynthese kann für einige Zeit auch in Zellen stattfinden, die keinen Zellkern besitzen.
- c) Die mit Hilfe radioaktiver Isotopen nachgewiesenen Zentren der aktivsten Proteinsynthese innerhalb der Zelle sind Mikrosomen und Mitochondrien, Zellteile, in denen überhaupt keine DNS vorkommt.

Ebenfalls naheliegend wäre nach den genannten Autoren, "daß DNS die RNS-Synthese kontrolliert" (8), während RNS für die Proteinsynthese verantwortlich ist.

Nach Felix (9) "beherrscht wohl die DNS die Synthese des spezifischen Kerneiwisses, das bei der Teilung in den Chromosomen auftritt, also des Histons oder des Protamins". In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Vendrely (3) bemerkenswert, wonach der quantitativen Stabilität der DNS die Labilität der RNS in wechselnden physiologischen Zuständen, wie Verdauung, Laktation ect. gegenübersteht. So konnte auch von Grenson (10) für RNS eine stündliche Erneuerungsrate von 2,4 nachweisen, während die für DNS 1,1 % betragen soll.

Über die Beeinflussung der Nukleoproteide der Zelle liegen folgende Versuchsergebnisse vor:

Gerarde (11) beobachtete in embryonalem Lungengewebe des Kükens, das in in-vitro-Kulturen gehalten wurde, in den ersten Tagen einen beträchtlichen Nukleinsäureabfall, nach zwei Wochen einen Anstieg, der jedoch nach längerer Kulturdauer in einen erneuten Abfall überging. Eine echte Neubildung von DNS ist nicht zu erzielen.

Cooper (12) fand bei Eiweißmangeldiätversuchen an der Ratte nach 96-stündigem Hungern eine Zunahme der DNS in Leber und Niere, bei gleichzeitiger

Abnahme des RNS/DNS-Quotienten. Dagegen konnten Mandel und Mitarbeiter (13) nach einfacher Eiweißmangelernährung durch chemische Methoden eine starke Erniedrigung der DNS, RNS und des Proteins in Pankreas, Milz und Nebennieren feststellen, während Leber, Gehirn und Muskulatur keine Veränderungen zeigten. Über den funktionellen Zusammenhang zwischen Hormonen und Nukleinsäuren und Vitaminen und Nukleinsäuren wurden eine Reihe von Arbeiten veröffentlicht.

Phillips (14) fand nach Injektion von Testosteronpropionat und Östradiolbenzoat ein Ansteigen des Lebergewichtes und der Zellzahl um 40-80 %, während sich der DNS-Gehalt pro Gewichtseinheit nicht nennenswert änderte. Bass (15) konnte bei hypophysektomierten Ratten eine signifikante Zunahme der DNS pro Kern in der Leber erkennen, die nur langsam zur Norm zurückkehrte und durch Wachstumshormon nicht beeinflussbar war. Auf mikrophotometrischem Wege konnte gleichzeitig eine Zunahme der polyploiden Kerne festgestellt werden.

Dagegen erreichte DiStefano (16) nach der durch Hypophysektomie eingetretenen Abnahme an RNS und Protein in der Leber eine erneute Zunahme derselben durch das Wachstumshormon STH. Hinsichtlich des Einflusses von Schilddrüsenhormon fand Canzanelli (17), daß 500 mg Schilddrüsenpulver pro die bei der Ratte eine Erhöhung des RNS-Gehaltes der normalen und der sich in Regeneration befindlichen Leber bewirkten. Die Regeneration nimmt bei jungen Tieren in ihrer Intensität um 1/3 nach Thyreoidektomie ab, ein Zustand, der durch perorale Zufuhr von 3,5 mg Schilddrüsenpulver pro die ausgeglichen werden kann. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt Mandel (18), nach dessen Befunden DNS- und RNS-Gehalt der Milz nach Thyreoidektomie erheblich abnehmen. DNS ist dabei besonders stark betroffen. Thyroxininjektionen erhöhen den Gehalt an Nukleinsäure wieder. Derselbe Autor fand in einer weiteren Arbeit (19) nach Gaben von 1 mg Thyroxin pro die bei 20 erwachsenen Ratten durch Vergleich mit 16 Kontrollen eine Nierengewichtszunahme von 21-32 %, eine Eiweißstickstoffvermehrung um 15-26 %, eine solche der RNS um 26-33 % und der DNS um 22-32 %. Im Gegensatz hierzu zeigt nach Vencatoramann (20) der Muskelstoffwechsel nach Versuchen mit radioaktivem Phosphor bei verstärkter bzw. verringert Schilddrüsentätigkeit keine signifikanten Veränderungen. Cortisongaben von 25 μ /die führen im Zeitraum von 6 Tagen bei Albinokaninchen nach Lowe (21) zu einer um so stärkeren Gesamtstickstoff-, DNS- und RNS-Abnahme, je länger Cortison verabreicht wurde. Der RNS/DNS-Quotient ändert sich von 4,26 auf 8,19. Ähnliches stellt Gros (22) fest. Intramuskuläre Gaben von 20 μ Cortisonazetat bewirken in 7 Tagen einen Abfall des DNS-Gehaltes der Leber um etwa 33 %, in anderen Organen aber einen leichten Anstieg. Der RNS-Gehalt verändert sich in keinem Organ.

Nach den Arbeiten von Goldstern (23) soll eine Umwandlung von RNS des Zytoplasmas in die DNS des Zellkernes durch Vitamin C stattfinden. Bei Avitaminose C tritt eine Verminderung des DNS-Gehaltes der Kerne und Vermehrung der RNS in verschiedenen Organen auf. Der Autor räumt der Ascorbinsäure bei der Synthese der DNS einen entscheidenden Anteil ein und sieht darin möglicherweise die Hauptfunktion des Vitamins C. Andererseits finden Fukuda und Sibatani (24) bei durch Skorbut getöteten Meerschweinchen trotz verminderten Gesamtprotein-Gehaltes der Leber einen normalen, unveränderten Gesamt-DNS- und RNS-Gehalt. Über die Beziehung des Vitamins E zu den Nukleinsäuren berichten Jung und Mitarbeiter (25). Bei anhaltendem Vitamin E-Mangel der Kaninchen wird der Nukleinsäureumsatz beschleunigt, wie durch vermehrte Allantoinausscheidung festgestellt werden konnte. Die einzige Arbeit, die sich mit der Beziehung des Vitamins A zu den durch die Nukleinsäuren beeinflussten Kernteilungsprozessen befaßt, ist die Untersuchung von Lasnitzki (27). Die Autorin bringt Hühnerherzfibroblasten in ein Medium mit 2000 I.E. Vitamin A-Azetat in 100 ccm Nährlösung und vergleicht nun die Mitoserate mit derjenigen von Kontrollkulturen. Unter normalen Bedingungen umgibt sich das Zentrum eines Explantats mit einem Netzwerk von radiär ausgerichteten Zellen. Am nächsten Tag vergrößert sich die Wachstumszone. Die Mitoseaktivität beginnt gewöhnlich nach 6 Stunden und erreicht zwischen der 20. und 30. Stunde ein Maximum. Von da ab fällt die Zahl der Zellteilungen am 2. Tag des Wachstums auf die Hälfte des vorausgegangenen Maximalwertes. Bis zum 4. Tag ist kein Unterschied zwischen den beiden Kulturen zu erkennen. Am 5. Tag ist die Zelldichte in der mit Vitamin A vorbehandelten Kultur leicht, am 7. Tag deutlich vergrößert, so daß die Fibroblasten als dichtes Bündel erscheinen. Der Umfang der Wachstumszone ist vergrößert. Bis zum 7. Tag hat die Mitoserate gegenüber der Kontrollkultur um 50 % zugenommen.

Nachdem im hiesigen Institut durch die Arbeit von Garbe (2) im Vitamin A-Mangelzustand ein allgemeines Absinken der Nukleinsäuregehalte im Rattenkörper mit Ausnahme der Leber festgestellt wurde, und andererseits Schaffrath (5) durch etwa dreistündige Dauerinfusion von 3000 I.E. Vitamin A eine Nukleinsäureerhöhung im Organismus nachwies, wurde die Frage interessant, ob nicht bereits durch eine einmalige Injektion von Vitamin A eine Nukleinsäurebeeinflussung im Organismus zu erwarten ist. Im Gegensatz zu den beiden letztgenannten Verfahren scheint eine derartige Versuchsanstellung den physiologischen Verhältnissen wesentlich näher zu kommen, da nach einer einmaligen Injektion das Vitamin A von der Injektionsstelle langsam vom Blut als Transportmittel aufgenommen und somit von Natur aus Vitamin A-affinem Gewebe zugeführt werden kann.

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

1.) Prinzip der eigenen Untersuchungen:

Für die Versuche wurden Ratten der Sprague-Dawleyzucht verwendet. Geschwistertiere wurden in Paare von gleichem Alter und annähernd gleichem Gewicht aufgeteilt. Insgesamt wurden 26 Tierpaare verwendet, wobei jedes Paar aus einem Versuchstier und einem Kontrolltier bestand. Den Versuchstieren wurde etwa 15 Stunden vor der Aufarbeitung eine bestimmte Menge Vitamin A intramuskulär injiziert. Die Kontrolltiere wurden mit derselben Menge des jeweiligen Vitamin A-freien Lösungsmittels behandelt und nach Ablauf von etwa 15 Stunden ebenfalls aufgearbeitet.

Nach der Tötung wurden die interessierenden Organe herauspräpariert und entweder ganz oder teilweise nach vorausgegangener Homogenisierung dem Nukleinsäureextraktionsverfahren unterworfen. In dem gewonnenen Extrakt wurden DNS und RNS nebeneinander mittels chemisch-colorimetrischer Verfahren bestimmt.

2.) Versuchsanstellung:

Aus den 26 Tierpaaren wurden 3 Versuchsgruppen gebildet, die sich durch Art und Menge des applizierten Vitamins A unterschieden.

Die 1. Gruppe umfaßte 10 Paare, deren Versuchstiere vor der Aufarbeitung eine Injektion von 1000 I.E. Vitamin A-Palmitat in öliger Lösung intramuskulär erhielten.

Die Versuchstiere der 2. Gruppe von 10 Tierpaaren wurden mit 1000 I.E. Vitamin A-Alkohol in wasserlöslicher Form intraperitoneal vorbehandelt. (Vogan, das Vitamin A als Ester enthält, wurde verseift und in physiologischer Kochsalzlösung emulgiert, der zu 1 % die oberflächenaktive Substanz, Tween 60, zugesetzt worden war.) Die 3. Gruppe bestand aus drei Paaren, deren Versuchstiere eine der Gruppe 2 entsprechende Vitamin A-Gabe von 50 000 I.E. Vitamin A erhielten.

Zur Aufarbeitung gelangten in allen Gruppen Proben der Organe Haut, Darm, Milz, Nieren, Nebennieren, Gehirn, Hoden, Herz, Zwerchfell, Leber.

3.) Aufarbeitung der Organe

a) Reagentien

1. Gereinigter Quarzsand
2. Trichloressigsäure, 5%ig, puriss.

3. Äthanol, 96%ig
4. Diäthyläther
5. Perchlorsäure, 6%ig, puriss.

b) Arbeitsgang

Die Tiere wurden vor der Tötung durch Decapitation unter Kontrolle der Herz-tätigkeit mit Äther nur so tief betäubt, daß eine Ausblutung noch gesichert war. Die Organproben wurden ohne Verzug gewogen und unmittelbar danach mit ge-reinigtem Quarzsand zerrieben. Lediglich das Darmgewebe wurde wegen seines hohen Wassergehaltes und der dadurch erschwerten Wägungen vor dem Zerreiben 15 Minuten auf Filtrierpapier getrocknet. Anschließend wurde zur Ausfällung der Proteine einschließlich der Nukleoproteide mit verdünnter Trichloressigsäure versetzt, zentrifugiert und die über dem Präzipitat befindliche Flüssigkeit ent-fernt. Dieser Arbeitsgang wurde nach Zusatz von frischer Trichloressigsäure und nach Aufrühren des Präzipitats ein zweites und drittes Mal wiederholt. Zur Ent-fernung der störenden Lipide wurde einmal mit Alkohol, dann mit einem war-men Gemisch von Alkohol und Äther im Verhältnis 3:1 und schließlich noch-mals mit Alkohol ausgewaschen. Nach jedem Auswaschen wurde zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit entfernt. Schließlich folgte die Hydrolyse der Nukleoproteide und die Extraktion der Nukleinsäuren mit verdünnter Perchlor-säure im Wasserbad bei 90⁰ C 15 Minuten lang. Nach Abkühlung in kaltem Wasser wurden im Filtrat DNS- und RNS-Gehalt nach den Methoden von Ber-gold -Pister (28) und Mejb aum (29) bestimmt.

4.) Chemische Bestimmung der DNS und RNS .

A. Reagentien

a) "Dische"-Reagens zur DNS-Bestimmung:

Diphenylamin p. a.

Schwefelsäure p. a., sp. Gew. 1, 835

Essigsäure, konz. bidest.

Herstellung der Reagenslösung:

1, 0 g Diphenylamin werden in 100 ml Essigsäure gelöst und der Lösung

1, 5 ml Schwefelsäure d. 1. 835 zugefügt.

b) "Blank"-Reagens zur Blindwertherstellung:

Schwefelsäure p. a., sp. Gew. 1. 835

Essigsäure, konz. bidest.

Herstellung der Reagenslösung:

100 ml Essigsäure werden mit 1, 5 ml Schwefelsäure d. 1. 835 versetzt.

c) Orzin-Reagens zur RNS-Bestimmung:

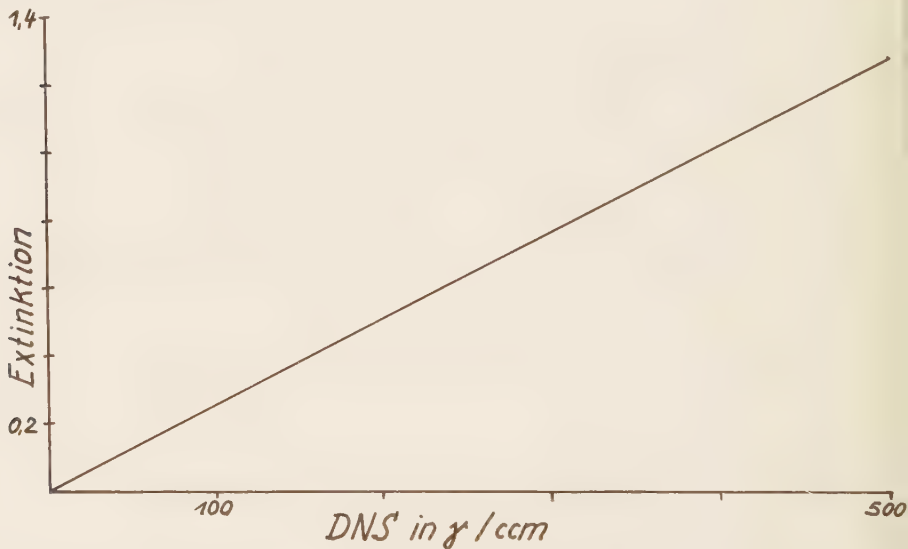
Salzsäure p. a., sp. Gew. 1,19

Eisentrichlorid p. a.

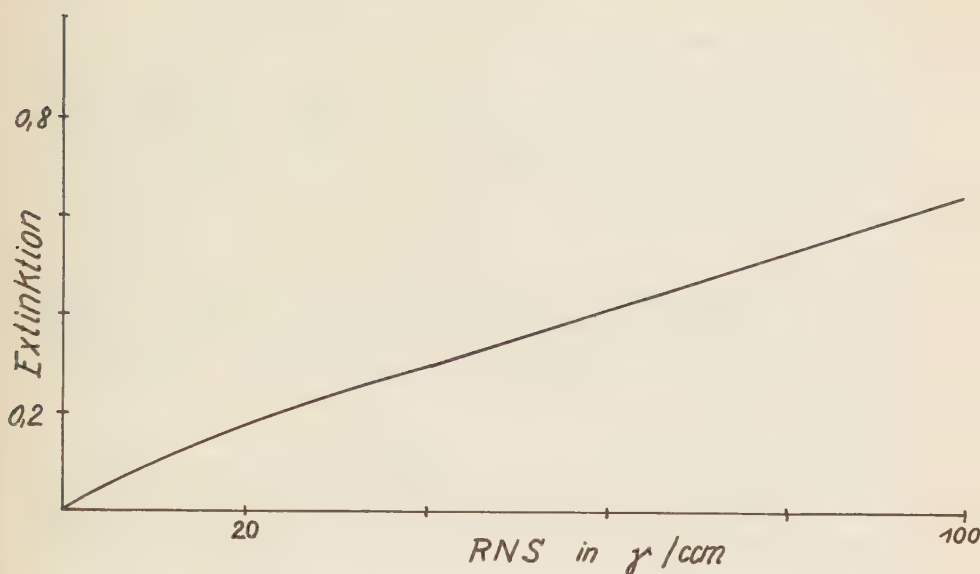
Orzin p. a.

B. Aufstellung der DNS- und RNS-Eichkurven:

Für die Aufstellung der Eichkurven wurden reine DNS (Fa. Schuchardt, München) und reine RNS (Fa. Zellstoffwerke, Waldhof-Mannheim) verwendet. DNS wurde in 1/60 molarem wässrigem Natriumcarbonat gelöst und in entsprechenden Verdünnungsstufen von 100 bis 500 μ /ml nach der im folgenden Abschnitt beschriebenen Methode bestimmt. Die fünfmalige Wiederholung der 5 DNS-Bestimmungen führte zur folgenden Eichkurve:



Zur Aufstellung der RNS-Eichkurve wurde reine RNS in 6 %iger, wässriger Perchlorsäurelösung gelöst und zwar in Mengen von 20, 40, 60, 80 und 100 μ /cm. Eine fünfmalige Wiederholung der Bestimmungen nach der im folgenden Abschnitt beschriebenen Methode lieferte folgende Eichkurve:



C. Abwandlung der ursprünglichen Methode:

Um größere Extinktionswerte zu erhalten, wurde die ursprüngliche Bestimmungsmethode in folgender Weise abgeändert. 0,5 ccm Versuchslösung (Perchlorsäureextrakt) mit 1,0 ccm "Dische"- bzw. "Blankreagens" versetzt, wurden 15 min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und danach jeweils 1,0 ccm "Dische"- bzw. "Blank"-Reagens hinzugefügt, so daß die Gesamtflüssigkeit nur 2,5 ccm betrug. Die Extinktionsmessungen wurden bei der DNS-Bestimmung am Elektrophotometer "Medeor", System Eppendorf mit Quecksilberdampfampe, Photozelle 90b und Filter Hg 578 vorgenommen. Die RNS-Bestimmung nach Mejbäum (29) erfuhr ebenfalls eine Abwandlung. Dem Reagens aus 0,1 %iger Eisentrichloridlösung in konz. Salzsäure bestehend, wurden nur 5 mg/ccm Orzin hinzugefügt. Zu 1 ccm untersuchter Lösung wurden in einmaliger Gabe vor dem Erhitzen auf dem Wasserbad 2 ccm Orzinreagens hinzugefügt.

Die Extinktion wurde am Pulfrichphotometer (Filter S 50) gemessen.

D. Vorversuche für die eventuelle Rationalisierung des Aufarbeitungsverfahrens:

Das reichhaltig anfallende Untersuchungsmaterial ließ eine serienmäßige Aufarbeitung der Proben wünschenswert erscheinen. Da hierbei die zu bestimmende DNS und RNS einer Probe über einen längeren Zeitraum der chemischen Behandlung ausgesetzt ist, war zu prüfen, in welchem Umfang eine zeitliche Verzögerung

nung des Aufarbeitungsverfahrens das Endresultat beeinflusst.

Folgende Versuche wurden durchgeführt:

Versuch I:

Wie in allen der hier angeführten vier Versuche wurde die Leber sofort nach der Tötung der Tiere aufgearbeitet, DNS- und RNS-Gehalt bestimmt und der Perchlorsäureextrakt für die Bestimmungen der folgenden Tage unter Luftabschluß aufbewahrt.

Versuch II:

Die Eiweißfällung wurde zusammen mit dem von der Homogenisierung zurückgebliebenen Quarzsand zwei Tage bei 60° C getrocknet, danach vollständig aufgearbeitet und deren DNS- und RNS-Gehalt am selben und an folgenden Tagen bestimmt.

Versuch III:

Nach der Tötung erfolgte die sofortige Aufarbeitung und Bestimmung der DNS- und RNS-Gehalte.

Der Perchlorsäureextrakt wurde für die Bestimmungen an den folgenden Tagen unter Luftzutritt aufbewahrt.

Versuch IV:

Wie in Versuch II wurde die ausgewaschene Eiweißfällung als Ausgangssubstanz verwendet. Der Niederschlag wurde hier einen Tag im Trockenschrank und zwei Tage im Exsiccator aufbewahrt.

Die Organproben von Versuch I und II und Versuch III und IV stammten jeweils von demselben Tier.

Die in der folgenden Tabelle angeführten Zahlen bedeuten Milligramm pro Gramm Frischsubstanz.

	V. I		V. II		V. III		V. IV	
	DNS	RNS	DNS	RNS	DNS	RNS	DNS	RNS
1. Tag	4,73	12,6	-	-	4,17	12,6	-	-
2. Tag	4,96	12,8	-	-	4,43	19,1	-	-
3. Tag	4,94	13,6	3,97	11,1	4,98	22,4	-	-
4. Tag	5,13	14,6	3,98	12,3	4,74	23,8	5,80	19,9
5. Tag	5,11	16,2	4,12	13,0	-	-	-	-
6. Tag	5,24	-	3,98	-	-	-	-	-

In allen vier Versuchen verändert sich der Nukleinsäuregehalt während der Aufbewahrung bedeutend. Daher ist eine Abwicklung der im Kapitel über die Methode angeführten Arbeitsgänge in einem Zuge im Interesse möglichst genauer Nukleinsäuregehaltsbestimmungen notwendig.

5.) Ergebnisse

Das folgende Kapitel enthält Tabellen, in denen die Nukleinsäuregehalte in Milligramm pro Gramm Frischsubstanz und die daraus errechneten mittleren Differenzen zwischen Versuchs- und Kontrolltieren angeführt sind. Außerdem sind Tabellen enthalten, die den Einfluß des Vitamins A auf den RNS/DNS-Quotienten zeigen.

Um den Einfluß des Vitamins A nicht nur auf die einzelnen Organe sondern auch auf den Körper in seiner Gesamtheit sichtbar zu machen, wurde der Begriff des "Gewebemittelwertes" gebildet. Er stellt die Addition der Nukleinsäuregehalte sämtlicher untersuchter Organe bezogen auf ein Gramm Frischsubstanz dar, dividiert durch die Anzahl der Organe. D.h. mit Hilfe der vorhandenen Zahlen wurden neue Werte errechnet, die der Bestimmung des Nukleinsäuregehaltes pro Gramm eines Homogenisats gleichkommen, das jeweils einem Gramm Frischsubstanz sämtlicher untersuchter Organe eines Tieres entspricht.

Auch hier wurde die Differenz zwischen den "Gewebemittelwerten" der Versuchs- und Kontrolltiere ermittelt, die mittlere Differenz gebildet und der Sicherheitsgrad der Aussage bestimmt.

Bezeichnungen:

K-Tier: Kontrolltier

V-Tier: Versuchstier

$\bar{q}_V$: Mittlerer Quotient aus RNS- und DNS-Gehalt des Versuchstieres.

$\bar{q}_K$: Mittlerer Quotient aus RNS- und DNS-Gehalt des Kontrolltieres.

$\bar{d}$: Mittlere Differenz der DNS- bzw. RNS-Werte zwischen Kontrolltier und Versuchstier.

P : Prozentzahl der außerhalb des Streubereiches liegenden Einzelwerte. In Worten ausgedrückt besagen die P-Werte Folgendes:

P = 0.1 Diff. "sehr gut gesichert"

P = 1.0 Diff. "gut gesichert"

P = 1.0-5.0 Diff. "gesichert"

Meßwerte der Gruppe I

Die in der folgenden Tabelle angeführten Zahlen bedeuten DNS- bzw. RNS in Milligramm pro Gramm Frischsubstanz. Die Versuchstiere erhielten eine parenterale Gabe von 1000 I.E. Vitamin A-Palmitat.

Haut	DNS		RNS	
	K-Tier	V-Tier	K-Tier	V-Tier
	3, 6	6, 1	2, 0	4, 2
	4, 8	6, 2	2, 7	4, 5
	4, 8	5, 8	3, 1	4, 0
	4, 4	2, 4	2, 6	2, 8
	3, 7	4, 6	2, 9	3, 1
	8, 7	-	6, 8	-
	11, 4	4, 5	12, 3	8, 3
	6, 0	5, 9	7, 4	7, 0
	4, 8	4, 0	6, 3	5, 2
	2, 6	5, 7	5, 1	7, 4
	$\bar{q}_K = 0,9 + 0,15$		$\bar{q}_V = 1,0 + 0,14$	
	P = 0,1		P = 0,1	
Darm	-	9, 3	-	11, 0
	-	-	-	-
	11, 2	-	9, 1	-
	10, 4	5, 7	11, 2	7, 2
	9, 9	10, 3	7, 5	8, 8
	4, 8	13, 5	10, 2	26, 7
	-	10, 1	-	12, 3
	16, 1	14, 7	13, 3	13, 3
	9, 5	9, 3	14, 4	13, 8
	9, 6	10, 4	11, 6	12, 2
	8, 0	9, 1	14, 6	15, 1
	9, 1	9, 1	12, 3	15, 4
	10, 7	8, 9	8, 2	8, 9
	$\bar{q}_K = 1,2 + 0,15$		$\bar{q}_V = 1,1 + 0,13$	
	P = 0,1		P = 0,1	
Milz	19, 0	18, 3	6, 5	11, 9
	24, 2	16, 4	22, 9	5, 6
	16, 9	25, 1	7, 3	19, 5
	11, 9	10, 9	9, 1	7, 3
	22, 2	21, 3	7, 9	9, 0
	23, 3	15, 6	10, 7	12, 8
	15, 8	15, 1	10, 2	10, 5
	13, 2	24, 1	9, 4	15, 5
	-	17, 2	-	11, 6
	18, 1	19, 5	10, 8	12, 5
	$\bar{q}_K = 0,5 + 0,07$		$\bar{q}_V = 0,6 + 0,05$	
	P = 0,1		P = 0,1	

Nieren

DNS		RNS	
K-Tier	V-Tier	K-Tier	V-Tier
6, 9	7, 6	4, 6	6, 5
9, 6	8, 6	7, 0	6, 1
8, 0	7, 2	6, 8	6, 3
7, 5	7, 7	5, 0	4, 9
6, 4	7, 8	5, 4	5, 7
4, 2	6, 1	6, 6	8, 2
7, 1	6, 2	6, 9	8, 0
7, 0	7, 5	4, 7	8, 3
5, 5	5, 7	7, 8	6, 7
5, 9	5, 5	5, 7	10, 6
$\bar{q} = 0,9$	$\bar{q} = 0,1$	$\bar{q} = 1,1$	$\bar{q} = 0,12$
$p^K = 0,1$		$p^V = 0,1$	

N. -Nieren

17, 5	26, 6	12, 6	14, 7
18, 6	19, 1	15, 4	13, 6
16, 3	19, 4	11, 6	13, 5
20, 0	-	23, 0	-
-	-	-	-
-	16, 0	-	24, 1
13, 4	15, 1	21, 6	33, 6
14, 6	7, 4	16, 9	13, 9
12, 8	-	20, 8	-
13, 9	15, 3	16, 4	20, 6
8, 2	9, 3	9, 2	10, 2
$\bar{q} = 1,0$	$\bar{q} = 0,12$	$\bar{q} = 1,0$	$\bar{q} = 0,23$
$p^K = 0,1$		$p^V = 0,52$	

Gehirn

3, 2	3, 5	2, 4	3, 8
4, 5	3, 2	3, 2	2, 8
3, 5	3, 1	3, 1	3, 0
2, 8	3, 2	2, 2	2, 5
2, 9	3, 0	2, 5	2, 5
3, 3	3, 3	3, 1	4, 5
3, 6	2, 7	3, 3	3, 6
3, 7	3, 3	3, 3	3, 7
3, 2	-	3, 7	-
3, 0	3, 1	3, 2	3, 5
$\bar{q} = 0,9$	$\bar{q} = 0,05$	$\bar{q} = 0,9$	$\bar{q} = 0,09$
$p^K = 0,1$		$p^V = 0,1$	

Hoden	DNS		RNS	
	K-Tier	V-Tier	K-Tier	V-Tier
	4, 7	4, 5	4, 3	5, 7
	-	4, 5	-	5, 0
	3, 9	6, 1	4, 3	5, 8
	5, 2	5, 8	3, 5	4, 5
	3, 9	5, 3	4, 5	4, 8
	3, 7	4, 2	4, 8	12, 6
	7, 5	4, 5	6, 2	5, 9
	5, 6	4, 1	6, 6	5, 7
	5, 8	3, 1	7, 1	6, 1
	3, 7	4, 7	4, 5	5, 8
	$\bar{q}_K = 1, 1$	$\bar{q}_V = 0, 09$	$\bar{q}_K = 1, 4$	$\bar{q}_V = 0, 21$
	P = 0, 1		P = 0, 1	
Herz	3, 6	5, 0	2, 5	4, 2
	6, 8	6, 3	3, 7	3, 2
	4, 0	4, 1	2, 7	3, 6
	2, 9	3, 4	2, 5	2, 4
	3, 5	3, 0	2, 5	2, 5
	4, 7	6, 7	4, 1	5, 5
	4, 2	3, 4	4, 6	5, 1
	3, 2	4, 0	5, 1	5, 4
	3, 4	2, 8	4, 8	4, 1
	3, 6	2, 7	3, 9	4, 2
	$\bar{q}_K = 1, 0$	$\bar{q}_V = 0, 11$	$\bar{q}_K = 1, 0$	$\bar{q}_V = 0, 13$
	P = 0, 1		P = 0, 1	
Zwerchfell	3, 3	4, 8	2, 3	3, 1
	4, 6	6, 1	3, 2	3, 4
	4, 5	4, 1	3, 4	3, 3
	2, 1	2, 8	2, 9	2, 8
	2, 8	2, 5	1, 9	2, 4
	3, 6	4, 0	5, 8	6, 0
	5, 6	-	5, 0	-
	2, 5	4, 4	3, 8	5, 5
	3, 4	3, 2	4, 9	4, 3
	2, 6	2, 3	3, 8	3, 7
	$\bar{q}_K = 1, 1$	$\bar{q}_V = 0, 12$	$\bar{q}_K = 1, 1$	$\bar{q}_V = 0, 12$
	P = 0, 1		P = 0, 1	

Leber	DNS		RNS	
	K-Tier	V-Tier	K-Tier	V-Tier
	4, 6	5, 5	12, 1	18, 8
	2, 6	4, 3	13, 8	11, 0
	5, 4	4, 9	16, 4	10, 0
	4, 7	3, 6	9, 7	11, 5
	4, 6	4, 8	10, 1	11, 1
	-	8, 9	-	15, 9
	4, 0	3, 9	13, 4	11, 8
	4, 1	3, 9	11, 6	14, 4
	3, 8	3, 0	12, 9	11, 0
	-	4, 2	-	12, 8
	3, 6	3, 5	14, 9	14, 9
	3, 6	4, 4	12, 5	11, 6
	4, 7	4, 5	8, 3	9, 1
	$\bar{q}_K = 2,9 \pm 0,24$		$\bar{q}_V = 2,9 \pm 0,21$	
	$P = 0,1$		$P = 0,1$	

Die mittleren Differenzen der Nukleinsäuregehalte in den Organen der Kontroll- und Versuchstiere sind sowohl für DNS wie auch für RNS als statistisch nicht gesichert zu betrachten und daher in der Tabelle nicht angegeben worden. Obwohl die Werte erheblich streuen, zeichnet sich deutlich die Tendenz in Richtung einer positiven Differenz, also Zunahme des Nukleinsäuregehaltes unter der Vitamin A-Einwirkung ab.

Dagegen ist bemerkenswert, daß ähnlich wie in der folgenden Gruppe II sämtliche mittleren RNS/DNS-Quotienten ($\bar{q}$) statistisch sehr gut gesichert sind. Unter dem Einfluß des Vitamins A steigt der RNS/DNS-Quotient in Haut, Milz, Nieren und Hoden um 10-25 %, bleibt in Nebennieren, Gehirn, Herz, Zwerchfell und Leber unverändert und sinkt im Darm um 8 %.

Die folgende Tabelle enthält die "Gewebemittelwerte" von 5 Tierpaaren dieser Gruppe. Sie wurden aus 8 Organen (Haut, Milz, Nieren, Gehirn, Hoden, Herz, Zwerchfell, Leber) nach der eingangs dieses Kapitels besprochenen Methode ermittelt.

"Gewebemittelwerte" der Gruppe I

Die Zahlen bedeuten Nukleinsäuregehalt pro Gramm Frischsubstanz eines Homogenisats von je 1 gr Substanz der 8 Organe.

	K-Tier	V-Tier	Diff.	K-Tier	V-Tier	Diff.
1. Paar	6,1	6,9	+0,8	4,6	7,3	+2,7
3. Paar	6,4	7,5	+1,1	5,9	6,9	+1,0
4. Paar	5,2	4,7	-0,5	4,7	4,8	+0,1
5. Paar	6,2	6,5	+0,3	4,7	5,2	+0,5
8. Paar	5,7	7,0	+1,3	6,6	7,8	+1,2
	$\bar{d} = 0,6$	$\bar{v} = 0,3$		$\bar{d} = 1,1$	$\bar{v} = 0,45$	
	P = 12			P = 7,4		

Das geringe statistische Zahlenmaterial dieser Tabelle führt zu keinen gesicherten Ergebnissen. Jedoch läßt sich deutlich die Tendenz zu einem Ansteigen der "Gewebemittelwerte" unter dem Einfluß von Vitamin A erkennen. Diese Tatsache unterstreicht die gut gesicherten Zunahmen der "Gewebemittelwerte" in der folgenden Gruppe.

Meßwerte der Gruppe II

Die in den Tabellen angeführten Zahlen bedeuten DNS bzw. RNS in mg/pro gr Frischgewicht.

	DNS		RNS	
Haut	K-Tier	V-Tier	K-Tier	V-Tier
	4,6	4,9	10,5	12,2
	5,2	4,0	12,2	11,8
	4,3	5,2	11,2	14,9
	4,8	5,8	10,9	12,6
	3,9	4,4	9,4	13,4
	3,2	4,0	12,8	11,8
	5,1	5,1	11,4	15,9
	4,0	4,6	10,6	15,6
	6,0	6,1	11,2	16,8
	3,1	4,6	11,7	15,2
	$\bar{d} = + 0,45$	$\bar{v} = 0,23$	$\bar{d} = 2,83$	$\bar{v} = 0,71$
	P = 8		P = 0,3	

Darm	DNS		RNS	
	K-Tier	V-Tier	K-Tier	V-Tier
	7, 6	7, 8	12, 4	12, 6
	8, 3	8, 2	12, 2	12, 2
	9, 5	9, 0	11, 4	10, 8
	6, 4	7, 2	13, 0	13, 2
	10, 2	9, 5	9, 9	10, 1
	7, 9	8, 8	8, 2	8, 5
	8, 8	8, 9	9, 4	8, 8
	9, 1	8, 6	11, 7	12, 1
	8, 9	9, 8	11, 5	11, 9
	8, 2	10, 2	12, 1	12, 3
	$\bar{d} = +0, 31$	$\bar{d} = 0, 23$	$\bar{d} = +0, 07$	$\bar{d} = 0, 12$
	P = 22		P = 52	
Milz	11, 6	12, 9	12, 1	14, 5
	12, 9	12, 6	12, 8	12, 4
	13, 4	14, 0	11, 5	11, 6
	10, 9	11, 8	10, 8	13, 5
	14, 3	14, 2	14, 3	14, 2
	12, 6	13, 9	13, 6	14, 1
	13, 3	15, 2	13, 1	10, 8
	14, 2	14, 5	11, 1	14, 9
	11, 4	11, 6	12, 0	14, 6
	12, 3	11, 9	10, 9	12, 4
	$\bar{d} = +0, 57$	$\bar{d} = 0, 21$	$\bar{d} = +1, 08$	$\bar{d} = 0, 58$
	P = 2, 5		P = 9	
Nieren	4, 8	5, 4	5, 8	6, 3
	5, 7	5, 8	6, 1	6, 8
	5, 9	6, 9	6, 5	6, 4
	6, 1	5, 8	4, 9	5, 6
	5, 8	4, 8	5, 3	5, 7
	4, 2	4, 9	5, 4	5, 5
	5, 1	6, 0	6, 3	6, 0
	5, 3	6, 0	4, 8	5, 0
	5, 9	5, 6	5, 4	6, 7
	5, 2	6, 0	5, 5	6, 1
	$\bar{d} = +0, 29$	$\bar{d} = 0, 21$	$\bar{d} = +0, 41$	$\bar{d} = 0, 14$
	P = 16		P = 2, 1	

Neben- nieren	DNS		RNS	
	K-Tier	V-Tier	K-Tier	V-Tier
	5,9	6,2	14,1	15,9
	6,1	6,3	16,4	16,5
	4,5	5,8	15,8	17,1
	4,7	5,9	13,9	15,9
	4,3	4,6	13,6	14,3
	6,2	5,9	14,8	17,1
	5,8	5,7	15,3	17,6
	5,4	6,5	16,1	15,9
	5,0	5,8	14,2	13,8
	5,9	6,3	15,1	14,9
	$\bar{d} = + 0,52$	$\bar{d} = + 0,18$	$\bar{d} = + 0,97$	$\bar{d} = + 0,35$
	P = 1,8		P = 2,1	
Gehirn	2,8	2,9	3,4	3,5
	2,9	2,9	3,6	3,7
	3,1	2,8	3,7	4,1
	2,1	2,6	2,9	3,1
	2,6	2,5	3,4	3,8
	2,8	2,9	3,6	3,9
	3,0	3,1	3,8	3,6
	2,9	3,0	3,5	3,7
	2,1	2,4	4,2	3,9
	2,5	2,9	3,2	4,1
	$\bar{d} = + 0,12$	$\bar{d} = + 0,07$	$\bar{d} = + 0,21$	$\bar{d} = + 0,1$
	P = 14		P = 6,6	
Hoden	3,8	4,0	4,1	4,3
	2,6	5,0	4,8	4,4
	5,9	3,9	5,1	4,9
	6,2	4,8	3,7	5,2
	4,0	3,8	2,9	4,1
	3,8	5,1	2,6	3,8
	5,2	5,2	3,7	3,6
	4,6	4,4	4,4	5,1
	2,9	4,9	4,8	5,5
	4,7	4,8	3,8	4,4
	$\bar{d} = + 0,42$	$\bar{d} = + 0,49$	$\bar{d} = + 0,54$	$\bar{d} = + 0,2$
	P = 40		P = 2,5	

Herz

DNS		RNS	
K-Tier	V-Tier	K-Tier	V-Tier
3, 6	3, 3	3, 4	3, 8
3, 8	4, 1	3, 1	3, 6
4, 8	4, 5	3, 6	4, 1
4, 1	4, 0	3, 2	4, 0
2, 9	3, 9	4, 0	3, 5
3, 7	4, 2	3, 0	3, 2
4, 1	4, 5	4, 4	4, 3
4, 2	4, 1	4, 3	4, 4
4, 6	4, 8	3, 2	4, 5
3, 9	4, 3	3, 0	3, 6
$\bar{d} = + 0, 2 \pm 0, 09$		$\bar{d} = + 0, 38 \pm 0, 16$	
P = 7		P = 4	

Zwerchfell

3, 8	4, 2	6, 3	6, 5
3, 6	3, 9	6, 0	6, 6
3, 9	5, 1	5, 7	6, 1
4, 9	5, 2	5, 2	5, 2
5, 4	4, 9	5, 9	5, 4
5, 3	5, 2	6, 3	6, 5
4, 7	5, 1	6, 5	6, 9
4, 9	5, 2	5, 4	6, 1
5, 4	5, 3	4, 9	6, 4
4, 5	5, 1	6, 2	6, 3
$\bar{d} = + 0, 28 \pm 0, 14$		$\bar{d} = + 0, 36 \pm 0, 16$	
P = 9		P = 5	

Leber

2, 8	3, 4	11, 8	11, 9
2, 6	2, 8	11, 6	11, 5
3, 4	3, 7	13, 1	14, 1
3, 7	3, 6	12, 4	13, 0
3, 3	3, 4	12, 2	11, 8
3, 0	2, 6	11, 8	11, 6
2, 9	2, 8	11, 7	11, 5
3, 6	3, 9	12, 4	12, 1
3, 7	3, 5	14, 1	13, 5
3, 1	3, 3	12, 0	13, 5
$\bar{d} = + 0, 09 \pm 0, 09$		$\bar{d} = + 0, 15 \pm 0, 21$	
P = 32		P = 60	

Diejenigen mittleren Differenzen dieser Gruppe, deren P-Wert kleiner als 5 ist, wurden aus dieser Tabelle herausgegriffen und in der folgenden nochmals zusammengestellt. Die Zahlen der beiden ersten Kolonnen bedeuten mittlere Differenz der DNS bzw. RNS in Milligramm pro Gramm Frischgewicht. In den beiden letzten Kolonnen ist die prozentuale Zunahme der Nukleinsäure bezogen auf die Kontrollen angeführt.

Organe	DNS	RNS	Zunahme in %	Zunahme in %
Haut	-	+2,83	-	25
Darm	-	-	-	-
Milz	+0,57	-	4,5	-
Nieren	-	+0,41	-	7,3
Nebennieren	+0,52	+0,97	10	6,5
Gehirn	-	-	-	-
Hoden	-	+0,54	-	14
Herz	-	+0,38	-	11
Zwerchfell	-	+0,36	-	6
Leber	-	-	-	-

Mittlere RNS/DNS-Quotienten der Gruppe II

Die folgenden mittleren Quotienten wurden aus den in der ersten Tabelle dieser Gruppe angeführten DNS- und RNS-Werten der Kontrolltiere bzw. der Versuchstiere errechnet. Sämtliche mittleren Quotienten sind "sehr gut gesichert" ($P = 0,1$).

Organe	K-Tier ($\bar{q}_k$)	V-Tier ($\bar{q}_v$)
Haut	2,6 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,1
Darm	1,3 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,08
Milz	1,0 $\pm$ 0,03	1,0 $\pm$ 0,05
Nieren	1,0 $\pm$ 0,05	1,1 $\pm$ 0,05
Nebennieren	2,8 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,08
Gehirn	1,3 $\pm$ 0,08	1,3 $\pm$ 0,05
Hoden	1,0 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,06
Herz	0,9 $\pm$ 0,07	0,9 $\pm$ 0,04
Zwerchfell	1,3 $\pm$ 0,09	1,3 $\pm$ 0,07
Leber	3,9 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,1

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß sich unter Einwirkung von Vitamin A der mittlere Quotient von Haut und Nieren um etwa 10 % erhöht, d.h., daß sich das Verhältnis von RNS zu DNS zu Gunsten der ersteren in der Haut und den Nie-

ren verschiebt. Die mittleren Quotienten der übrigen Organe verändern sich nicht oder nur unerheblich.

"Gewebemittelwerte" der Gruppe II

Die Zahlen bedeuten Nukleinsäuregehalt pro Gramm Frischgewicht eines Homogenisats von je 1 Gramm Substanz der 10 untersuchten Organe. In der dritten und sechsten Kolonne sind die Differenzen zwischen Kontroll- und Versuchstier aufgeführt.

	DNS			RNS		
	K-Tier	V-Tier	Diff.	K-Tier	V-Tier	Diff.
1. Paar	5,1	5,5	+0,4	8,4	9,1	+0,7
2. Paar	5,4	6,5	+1,1	8,9	8,9	0
3. Paar	5,9	6,1	+0,2	8,8	9,4	+0,6
4. Paar	5,3	5,7	+0,4	8,1	9,1	+1,0
5. Paar	5,7	5,6	-0,1	8,1	8,6	+0,5
6. Paar	5,3	5,7	+0,4	8,2	9,2	+1,0
7. Paar	5,8	6,2	+0,4	8,6	9,5	+0,9
8. Paar	5,9	6,1	+0,2	8,4	9,5	+1,1
9. Paar	5,6	6,0	+0,4	8,5	9,8	+1,3
10. Paar	6,3	5,9	-0,4	8,3	9,3	+1,0
Mittlere Differenz				Mittlere Differenz		
$\bar{d} = +0,3 \pm 0,1$				$\bar{d} = +0,8 \pm 0,12$		
P = 1,5				P = 0,1		

Unter dem Einfluß von Vitamin A steigt der "Gewebemittelwert" für DNS um 5 %, für RNS um 8,6 %, d.h. die Summe aller untersuchten Organe zeigt eine deutliche Nukleinsäurezunahme.

Meßwerte der Gruppe III

Die Ergebnisse der Gruppe III erheben keinen Anspruch auf statistische Sicherheit. Das geringe Zahlenmaterial macht eine Fehlerberechnung zwecklos. Der Versuch wurde unternommen, um eine Diskussionsgrundlage für zukünftige Versuchsanstellungen zu besitzen.

	DNS			RNS		
	K	V	$\bar{d}$	K	V	$\bar{d}$
Haut	4, 0	4, 0		5, 9	6, 3	
	4, 4	6, 2	-0, 2	9, 9	8, 0	-0, 6
	5, 3	3, 0		5, 3	5, 1	
Darm	8, 4	8, 8		14, 2	11, 7	
	6, 8	9, 4	+1, 1	17, 8	15, 1	-3, 0
	8, 1	8, 3		14, 7	10, 8	
Milz	10, 4	17, 6		10, 6	11, 4	
	18, 3	21, 4	+4, 2	19, 8	14, 4	-2, 2
	17, 6	19, 8		12, 8	10, 7	
Nieren	4, 8	0, 1		7, 9	6, 8	
	5, 6	7, 3	+0, 3	8, 4	8, 2	-0, 3
	7, 4	5, 3		6, 5	6, 8	
Nebennieren	10, 8	9, 3		17, 0	16, 5	
	8, 5	13, 7	+5, 6	19, 0	25, 5	+4, 2
	7, 9	21, 1		13, 2	19, 8	
Gehirn	2, 6	3, 0		3, 6	3, 3	
	2, 6	3, 1	0	4, 1	3, 7	-0, 2
	3, 3	2, 5		3, 4	3, 5	
Hoden	3, 4	3, 6		6, 2	5, 7	
	4, 4	5, 3	+0, 2	7, 6	7, 3	-0, 5
	4, 3	3, 8		6, 2	5, 5	
Herz	2, 7	2, 4		4, 1	3, 8	
	1, 9	3, 2	+0, 4	5, 8	5, 7	-0, 2
	2, 7	2, 8		3, 4	3, 3	
Zwerchfell	2, 3	2, 2		4, 0	3, 5	
	4, 6	3, 9	-0, 5	6, 6	5, 3	-0, 7
	2, 7	1, 9		4, 1	3, 7	
Leber	3, 4	3, 6		14, 8	7, 7	
	3, 5	5, 2	+0, 8	16, 7	15, 3	-4, 0
	4, 0	4, 6		14, 3	10, 8	

"Gewebemittelwerte" der Gruppe III

Die Zahlen bedeuten Nukleinsäuregehalt pro Gramm Frischgewicht eines Homogenisats von je 1 g Substanz der 10 untersuchten Organe. In der dritten und sechsten Kolonne sind die Differenzen zwischen Kontroll- und Versuchstier aufgeführt.

	DNS			RNS		
	K-Tier	V-Tier	Diff.	K-Tier	V-Tier	Diff.
1. Paar	5,3	5,5	+0,2	8,8	7,7	-1,1
2. Paar	6,1	7,9	+1,8	11,6	10,8	-0,8
3. Paar	6,3	7,3	+1,0	8,4	7,9	-0,5

Die Differenzen der "Gewebemittelwerte" deuten auf ein Ansteigen der DNS und ein Abfallen der RNS im Gesamtorganismus nach sehr hoher Vitamin A-Verabreichung hin.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Einwandfrei statistisch gesicherte Ergebnisse waren nur bei der Versuchsanstellung der Gruppe 2 zu erzielen, deren Tiere 1000 I.E. Vitamin A in wässriger Emulsion intraperitoneal erhielten. Wenn bei den Tieren der Gruppe 1 keine statistisch gesicherten Ergebnisse zu beobachten waren, so mag es daran liegen, daß das in ölgiger Lösung intramuskulär applizierte Vitamin A zu langsam aus dem gesetzten Depot resorbiert wurde, um innerhalb der Versuchszeit von 15 Stunden den erhofften Effekt im Gesamtorganismus zu entfalten.

Die nicht gesicherten Ergebnisse der Gruppe 3 (starke Zunahme der DNS und RNS der Nebennieren und der DNS der Milz, daneben Zunahme der DNS und Abnahme des RNS-Gehaltes im Gesamtorganismus) könnten auf verschiedene Weise interpretiert werden.

Einmal könnte der intensive Vitamin A-Stoß einen verstärkten Umbau von RNS in DNS bewirkt haben. Das bedeutende Ansteigen des Nukleinsäuregehaltes in der Nebenniere wäre in diesem Falle als die Folge einer Stresswirkung anzusehen, ausgelöst durch die Injektion als solche.

Zum anderen könnten die für die Abwehr von Infektionen wichtigen Organe wie Milz und Nebennieren auf Kosten der übrigen mit Nukleinsäuren bevorzugt versorgt worden sein.

Weitergehende Schlüsse läßt das geringe Zahlenmaterial der Gruppe 3 kaum zu, doch wäre es vielleicht aufschlußreich, denselben Versuch mit einer größeren Anzahl von Tieren nochmals durchzuführen, um vor allem über die Verteilung der Vitamin A-Wirkung auf die einzelnen Organe mehr zu erfahren. Bei allen drei Gruppen ist jedoch die allgemeine Tendenz der Veränderung der NS-Gehalte die gleiche, so daß eine zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf die biologische Bedeutung gerechtfertigt scheint.

Aus der Zunahme der RNS und DNS in mehreren Organen ektodermaler und mesenchymaler Herkunft läßt sich erkennen, daß Vitamin A nicht nur auf Epithelien seine Wirkung entfaltet, sondern auch auf die übrigen Gewebearten. Diese Annahme unterstützen die Kulturversuche mit Hühnerherzgewebe von Lasnitzki (27). Trotzdem scheinen die Haut, und vielleicht auch die übrigen Epithelien, eine Sonderstellung einzunehmen, da deren prozentuale RNS-Zunahmen diejenigen der übrigen Organe weit übertrafen.

Da nun erwiesen ist, daß Vitamin A den Nukleinsäuregehalt einer gewissen Gruppe von Organen erhöht (siehe die gesicherten Ergebnisse der Gruppe 2 und die der Gruppe 1) und andererseits BO'Dell (26) in seinen Versuchen eine Erhöhung der

Resistenz gegen Infektionen durch intraperitoneale Gaben von DNS und RNS erzielen konnte, darf man annehmen, daß Vitamin A auch auf diesem Wege zur Erhöhung des Infektionsschutzes beiträgt.

Es hat also den Anschein, daß dem Vitamin A neben der Epithelschutzfunktion eine weitere Rolle, die man vielleicht als Zellaktivierungsfunktion bezeichnen könnte, zukommt. Ob die beiden Funktionen identisch sind und, wenn ja, in welchem Maße, sei dahingestellt.

Die "Gewebemittelwerte", die an 5 Paaren der Gruppe 1, 10 Paaren der Gruppe 2 und den drei Paaren der Gruppe 3 ermittelt wurden, zeigen vor allem in Gruppe 2, daß unabhängig von der Wirkung auf das einzelne Organ, in dem die Zunahmen oft ungleich sind und die Werte erheblich streuen, innerhalb einer größeren Anzahl von Organen die Zunahme der Nukleinsäuren gegenüber den Kontrollen ziemlich gleichmäßig ist. Die starke Streuung der DNS- und RNS-Differenzen, gebildet aus den NS-Gehalten der Versuchstiere und der Kontrollen, ist vielleicht nur ein Ausdruck dafür, daß die Vitamin A-Wirkung vom Körper reguliert werden kann, d. h. nicht zu verschiedenen Zeiten, im selben Tier, am selben Organ und bei gleicher Größe des Vitamin A-Stoßes in gleichem Maße einsetzen muß. Vielmehr könnte man sich denken, daß diese z. B. von der individuellen, dem Versuch vorausgehenden Reaktionslage des Körpers abhängig ist, d. h. daß sich der Körper in einem klinisch nicht manifesten Stadium einer Infektion oder, allgemeiner, in einem Stress befinden könnte. Ferner könnte diese individuelle Steuerung der Vitamin A-Wirkung abhängig sein von pathologisch-anatomisch nicht sichtbar gewordenen Organkrankheiten, die aber doch den Chemismus der Zellen beeinflussen, oder schließlich von individuellen, angeborenen Konstitutionsfaktoren.

In jedem Falle aber, gleich in welchem Maße alle die genannten individuellen Faktoren zur Geltung kommen, scheint Vitamin A bei gleicher Dosierung im Gesamtorganismus das gleiche Maß an Wirksamkeit (siehe Gewebemittelwerte der Gruppe 2) zu entfalten. Diese Tatsache könnte auf einen Ablauf der Vitamin A-Wirkung über ein oder mehrere zentralere Organsysteme hinweisen, oder, wenn man die erwiesene direkte Zellwirkung des Vitamin A (Lasnitzki (27)) berücksichtigt, eine Kombination von zentraler und allgemeiner Wirkung vermuten lassen.

Da es aber wohl kaum gelingt, über all diese individuellen Faktoren Kontrolle zu erlangen, wird auf diesem Wege allein die Frage eines zentralen Angriffspunktes der Vitamin A-Wirkung nicht zu klären sein.

Bemerkenswert ist auch das Verhalten des RNS/DNS-Quotienten. Epithelreiche Organe wie Haut, Nieren und Hoden scheinen unter Einfluß von Vitamin A den prozentualen Anteil der RNS am Gesamtnukleinsäuregehalt der Zelle zu ver-

größern, während in allen übrigen Organen das Verhältnis von RNS:DNS auffallend konstant bleibt.

Die mittleren RNS/DNS-Quotienten, die ein bedeutendes Maß an statistischer Sicherheit aufweisen, lassen erkennen, daß die gemessenen Werte einwandfrei und als methodisch gesichert hinzunehmen sind.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Untersucht wurde die Wirkung einer einmaligen Vitamin A-Injektion unterschiedlicher Konzentrationen und Applikationsform auf den DNS- und RNS-Gehalt in 10 verschiedenen Organen der Albinoratte.

23 Tierpaaren wurden 15 Stunden vor der Tötung und Aufarbeitung in drei Gruppen einmal 1000 I.E. Vitamin A-Palmitat in ölicher Lösung, dann 1000 I.E. Vitamin A-Alkohol durch Zusatz von 1% des oberflächenaktiven Tween 60 wasserlöslich gemacht und schließlich 50 000 I.E. Vitamin A-Alkohol ebenfalls in wasserlöslicher Form durch Zusatz von 1% Tween intramuskulär injiziert. Darauf wurden die DNS- und RNS-Gehalte von Haut, Darm, Milz, Nieren, Nebennieren, Gehirn, Hoden, Herz, Zwerchfell und Leber bestimmt.

Unter dem Einfluß von Vitamin A in niedriger Dosierung nimmt der Nukleinsäuregehalt in mehreren Organen zu. Bei hoher Dosierung steigt der DNS-Gehalt nahezu sämtlicher Organe, besonders der Nebenniere und der Milz und fällt der RNS-Gehalt aller Organe mit Ausnahme der Nebenniere, die auch hier eine starke Zunahme erkennen läßt.

Das prozentuale Verhältnis von RNS:DNS in der Zelle wird nur in der Haut, den Nieren und den Hoden älterer Tiere zugunsten der RNS verändert. In den übrigen Organen bleibt es relativ konstant.

Es wurde der Begriff des "Gewebemittelwertes" geprägt, der die Vermutung zuläßt, daß einmal verabreichtes Vitamin A in Ratten, die sich auf der gleichen Entwicklungsstufe befinden, im selben Maße und im Sinne einer Erhöhung des Nukleinsäuregehaltes zur Wirksamkeit gelangt, wobei jedoch die Verteilung der Wirksamkeit auf die einzelnen Organe individuell und von unbekannten Faktoren abhängig ist.

In diesem Zusammenhang wurde die Möglichkeit eines zentralen Angriffspunktes der Vitamin A-Verteilung besprochen. Die Ergebnisse werden im Zusammenhang mit der klinisch beobachteten Epithelschutzwirkung des Vitamins A unter Berücksichtigung der Wirkung auf Gewebe mesenchymaler Herkunft diskutiert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. A.R. Todd: Proc. Nat. Acad. 40, 51 (1954)
2. K. Garbe: Dissertation; München 1951
3. C. Vendrely: Bull. biol. de la France et de la Belge; 36, 112 (1952)
4. H. Rocks: Nature 173, 639-40 (1954)
5. J. Schaffrath: Dissertation; München 1957
6. A.E. Mirsky, H. Ris: J. Gen. Physiol. 31, 1 (1947)
7. J.N. Davidson, I. Leslie, J.C. White: Biochem. J. 41, Proc. XXVI (1948)
8. A. Rich, J.D. Watson: Proc. Nat. Acad. Sci. 40, 39 (1954)
9. K. Felix: Colloquium der dt. Gesellschaft für Physiol. Chem. (1951)
10. M. Grenson, ref. Nach Rona: Ber. ges. Physiol. u. Pharmakol. 156, 23 (1951)
11. H.W. Gerarde, M. Jones, Th. Winnick: J. of Biol. Chem. 196, 69-75 (1952)
12. J.A.D. Cooper: J. of Biol. Chem. 200, 155-59 (1953)
13. P. Mandel, M. Jacob, L. Mandel: C.r. Acad. Sci. (Paris) 238, 288-90 (1954)
14. W.E.J. Phillips, W.A. Maw, R.H. Common: Canad. J. Zool. 31, 167-72 (1953)
15. A.D. Bass, A.H.M. Ardle, J. Grisham: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 89, 79 (1955)
16. H.S. DiStefano, H.F. Diermeier, A.D. Bass, J. Teppermann: Endocrinology 51, 386-93 (1952)
17. C. Canzanelli, H. Rapport, W. Guild: American J. of Physiology 157, 225-33 (1949)
18. L. Mandel, M. Jacob, P. Mandel: Experientia 8, 426-28 (1953)

19. L. Mandel, M. Jacob, P. Mandel: C.r. Acad. Sci. 232, 1513-15 (1951)
20. R. Vencatoraman, G. Schulmann, W. Greenberg: J. of Biol. Chem. 185, 175-83 (1950)
21. Ch. Lowe, W.L. Williams, L. Thomas: Soc. Proc. Exper. Biol. and Med. 818-24 (1951)
22. F. Gros, S. Bonfils, M. Macheboeuf: C.r. Acad. Sci. 233, 990-92 (1951)
23. B.I. Goldstejn, L.G. Kondratewa, V.V. Gerasimova: Dokl. Akad. Nauk SSSR NS 83, 435-56 (1952)
(ref. nach Rona Ber. ges. Physiol. u. Pharmakol. 159)
24. M. Fukuda, A. Sibatani: Experientia 9, 27-28 (1953)
25. J.M. Joung, J.S. Dinning: J. of Biol. Chem. 193, 743-47 (1951)
26. Th. BO'Dell: J. pharmacol. and exper. Therapie 107, 232-40 (1953)
27. I. Lasnitzki: Exper. Cell. Res. 8, 121-25 (1955)
28. G. Bergold, L. Pister: Zeitschr. f. Naturforschung 3b, 406 (1948)
29. W. Mejbaum: Hoppe-Saylers Z. f. Physiol. Chem. 258, 117 (1939)

L E B E N S L A U F

Der Verfasser dieser Arbeit wurde am 30.1.1929 in Waldshut am Rhein geboren, besuchte dort die Volksschule und das neusprachliche Gymnasium, wo er 1949 die Reifeprüfung ablegte. Nach zwei Semestern Studium an der philosophischen Fakultät der Universität Freiburg entschloß er sich zum Studium der Veterinärmedizin, besuchte die Fachkurse an der tierärztlichen Hochschule Giessen und an den Universitäten Zürich und München, wo er im Januar 1956 die tierärztliche Prüfung bestand.

